

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第6部門第1区分

【発行日】平成24年11月29日(2012.11.29)

【公表番号】特表2012-505403(P2012-505403A)

【公表日】平成24年3月1日(2012.3.1)

【年通号数】公開・登録公報2012-009

【出願番号】特願2011-531031(P2011-531031)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 K 31/4035 (2006.01)

A 6 1 K 31/235 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

A 6 1 K 31/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/167 (2006.01)

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/192 (2006.01)

A 6 1 K 31/44 (2006.01)

A 6 1 K 31/341 (2006.01)

A 6 1 K 31/4433 (2006.01)

A 6 1 K 31/166 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/453 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4184 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4015 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 A 6 1 K 31/17 (2006.01)
 A 6 1 K 31/426 (2006.01)
 A 6 1 K 31/121 (2006.01)
 A 6 1 K 31/175 (2006.01)
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)
 A 6 1 K 31/433 (2006.01)
 A 6 1 K 31/445 (2006.01)
 A 6 1 K 31/424 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4525 (2006.01)
 A 6 1 K 31/222 (2006.01)
 A 6 1 K 31/473 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4178 (2006.01)
 A 6 1 K 31/536 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4196 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4402 (2006.01)
 A 6 1 K 31/404 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5415 (2006.01)
 A 6 1 K 31/165 (2006.01)
 A 6 1 K 31/423 (2006.01)
 A 6 1 K 31/498 (2006.01)
 A 6 1 K 31/37 (2006.01)
 A 6 1 K 31/357 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 A 6 1 K 31/11 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 A 6 1 K 31/136 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/16 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/50 Z
 A 6 1 K 45/00 Z N A
 G 0 1 N 33/15 Z
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 K 37/02
 A 6 1 K 31/7088
 A 6 1 K 48/00
 A 6 1 P 35/04
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 1/04

A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 K	31/4035	
A 6 1 K	31/235	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/138	
A 6 1 K	31/18	
A 6 1 K	31/167	
A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/192	
A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/341	
A 6 1 K	31/4433	
A 6 1 K	31/166	
A 6 1 K	31/444	
A 6 1 K	31/53	
A 6 1 K	31/453	
A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	31/4015	
A 6 1 K	31/495	
A 6 1 K	31/17	
A 6 1 K	31/426	
A 6 1 K	31/121	
A 6 1 K	31/175	
A 6 1 K	31/47	
A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/445	
A 6 1 K	31/424	
A 6 1 K	31/4525	
A 6 1 K	31/222	
A 6 1 K	31/473	
A 6 1 K	31/4178	
A 6 1 K	31/536	
A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/4402	
A 6 1 K	31/404	
A 6 1 K	31/5415	

A 6 1 K 31/165
 A 6 1 K 31/423
 A 6 1 K 31/498
 A 6 1 K 31/37
 A 6 1 K 31/357
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/11
 A 6 1 K 31/40
 A 6 1 K 31/136
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 K 31/16

【手続補正書】

【提出日】平成24年10月9日(2012.10.9)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

B C L－2 ファミリーポリペプチドの活性を調節する化合物を同定する方法であって、当該方法は、

a) B C L－2 ファミリーポリペプチドを、当該 B C L－2 ファミリーポリペプチドの活性を調節するのに適している条件下で、化合物と接触させること；及び

b) 化合物による当該 B C L－2 ファミリーポリペプチドの活性の調節を検出すること；

を含有してなり、

ここで、当該化合物は、当該 B C L－2 ファミリーポリペプチドの α 1 螺旋；α 2 螺旋；α 1－α 2 の間のループ；α 6 螺旋；並びに α 4 螺旋、α 5 螺旋、及び α 8 螺旋の選択残基；の 1 つ又はそれ以上の結合部位と相互作用し、かつ、当該化合物の結合部位との相互作用は、荷電した親水性残基の周辺を有しているか、又は有していない水平な疎水性の溝；上部近傍ループ；下部近傍ループ；又はこれらの組み合わせ；の場所で起こる、ことからなる B C L－2 ファミリーポリペプチドの活性を調節する化合物を同定する方法。

【請求項 2】

B A X ポリペプチドのプロアポトーシス活性を活性化する化合物を同定する方法であって、当該方法は、

a) B A X ポリペプチドのプロアポトーシス活性を活性化するのに適している条件下で、化合物を、当該 B A X ポリペプチドの α 1 螺旋；α 2 螺旋；α 1－α 2 の間のループ；α 6 螺旋；並びに α 4 螺旋、α 5 螺旋、及び α 8 螺旋の選択残基；の 1 つ又はそれ以上の結合部位と接触させること；及び

b) 当該化合物による当該 B A X ポリペプチドの活性化を検出すること；
を含有してなり、

ここで、当該化合物は、配列番号 1 に記載の配列の G l u 1 7、G l n 1 8、M e t 2 0、L y s 2 1、T h r 2 2、A l a 2 4、L e u 2 5、L e u 2 7、G l n 2 8、G l y 2 9、I l e 3 1、G l n 3 2、A s p 3 3、A r g 3 4、A l a 3 5、G l y 3 6、A r g 3 7、M e t 3 8、G l y 3 9、G l y 4 0、G l u 4 1、A l a 4 2、L e u 4 7、A s p 4 8、P r o 4 9、V a l 5 0、P r o 5 1、G l n 5 2、A s p 5 3、A l a 5 4、S e r 5 5、T h r 5 6、L y s 5 7、L y s 5 8、L e u 5 9、S e r 6 0、

G l u 6 1、L y s 6 4、A r g 8 9、P h e 9 2、P h e 9 3、L e u 1 2 2、L e u 1 2 5、T h r 1 2 7、L y s 1 2 8、V a l 1 2 9、P r o 1 3 0、G l u 1 3 1、L e u 1 3 2、I l e 1 3 3、A r g 1 3 4、T h r 1 3 5、M e t 1 3 7、G l y 1 3 8、T r p 1 3 9、L e u 1 4 1、A s p 1 4 2、P h e 1 4 3、A r g 1 4 5、G l u 1 4 6、A r g 1 4 7、L e u 1 4 9、G l y 1 5 0、G l y 1 5 6、G l y 1 5 7、T r p 1 5 8、A s p 1 5 9、L e u 1 6 1、L e u 1 6 2に対応する1つ又はそれ以上のアミノ酸残基と結合し、かつ、当該化合物の結合部位との相互作用は、荷電した親水性残基の周辺を有しているか、又は有していない水平な疎水性の溝；上部近傍ループ；下部近傍ループ；又はこれらの組み合わせ；の場所で起こる、ことからなる B A Xポリペプチドのプロアポトーシス活性を活性化する化合物を同定する方法。

【請求項3】

化合物が、表1の化合物、又は表1の化合物の結合親和性、活性、溶解性、又はその他の薬理学的特性を改善する誘導体である、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

当該BCL-2ファミリーポリペプチドがプロアポトーシスポリペプチドである、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

当該プロアポトーシスポリペプチドがBAX、BOK又はBAKである、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

当該BCL-2ファミリーポリペプチドがアンチアポトーシスポリペプチドである、請求項1に記載の方法。

【請求項7】

当該アンチアポトーシスポリペプチドが、BCL-2、Bcl-X1、Bcl-w、Mcl-1、BCL-B、A1/Bf1-1、Boo/Diva、Nr-13、Ced-9、ウィルス性同族体、M11L、及びE1B-19Kよりなる群から選ばれる、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

工程(b)の検出が、

(A) BCL-2ポリペプチドのオリゴマー化；抗体によるBCL-2ポリペプチド配座異性体の検出；ミトコンドリアチトクロムc放出；リボソーム放出；細胞死；ミトコンドリア又は細胞の形態；ミトコンドリアのカルシウム流出；ミトコンドリアの膜貫通の定量；及びカスパーゼ3活性又はアネキシンV結合の定量；よりなる群から選ばれるアッセイ、並びに、

(B) 最適化されたタンパク質発現及び精製条件並びにモノマー、ダイマー又はオリゴマーの配座異性体及びそれらの種を安定化するポリペプチド変異体の作出における、収率及び安定性を最大化するように特別に調製されたBCL-2ポリペプチドタンパク質を使用すること、
を含有してなる、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

当該化合物が、結合部位における配列番号1に記載の配列のLys21に対応するアミノ酸残基と結合する、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項10】

当該化合物が、結合部位における配列番号1に記載の配列のMet20、Lys21、Ala24、Gln28、Gln32、Glu131、Arg134、Met137、Leu141、Asp142に対応する1つ又はそれ以上のアミノ酸残基と結合する、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項11】

当該化合物が、結合部位における配列番号1に記載の配列のGlu17、Met20、

L y s 2 1、T h r 2 2、A l a 2 4、L e u 2 5、L e u 2 7、G l n 2 8、G l y 2 9、I l e 3 1、G l n 3 2、A s p 3 3、L e u 4 7、A s p 4 8、P r o 4 9、V a l 5 0、P r o 5 1、G l n 5 2、A s p 5 3、T h r 5 6、A r g 8 9、P h e 9 2、P h e 9 3、P r o 1 3 0、G l u 1 3 1、I l e 1 3 3、A r g 1 3 4、T h r 1 3 5、M e t 1 3 7、G l y 1 3 8、T r p 1 3 9、L e u 1 4 1、A s p 1 4 2、P h e 1 4 3、A r g 1 4 5、G l u 1 4 6 に対応する1つ又はそれ以上のアミノ酸残基と結合する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。